

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martin

NÜCHTERNPLASMA GALLENSÄURENKONZENTRATIONEN
UND EINFLUSS INTRADUODENALER
GALLENSÄURENZUFUHR BEI LEBERGESUNDEN
UND CHRONISCH LEBERKRANKEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

BURKHARD FRANZ
aus Hamburg

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

NÜCHTERNPLASMA GALLENSÄURENKONZENTRATIONEN
UND EINFLUSS INTRADUODENALER
GALLENSÄURENZUFUHR BEI LEBERGESUNDEN
UND CHRONISCH LEBERKRANKEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

BURKHARD FRANZ

aus Hamburg

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am .24. Januar 1975...

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. Ch. Pöde

Correferent: Prof. Dr. P. Schmitz-Moormann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	3
II. <u>Material und Methode</u>	7
1. Patientengut	7
2. Extraktionsverfahren zur Bestimmung der PGK ¹	8
3. Enzymtest zur Bestimmung der PGK	8
4. Vorversuche zur photometrischen Messung der PGK	10
4.1 Messung einer 0,5 mM Taurocholsäure	10
4.2 Überprüfung der Extraktion unterschiedlicher Mengen an Taurocholsäure	11
4.3 Reproduzierbarkeit der Extraktion von Gallensäuren aus einem Normalserum	13
4.4 Messung der PGK- mit/ohne Taurocholatzusatz	13
4.5 Schlußfolgerungen aus den Vorversuchen	15
5. Signifikanzberechnung	15
III. <u>Untersuchungsergebnisse</u>	16
1.1 Die Nüchtern-PGK Lebergesunder	16
1.2 Die Nüchtern-PGK der Lebercirrhotiker	17
1.3 Die Nüchtern-PGK bei Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis	18
1.4 Die Nüchtern-PGK bei Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis	19
1.5 Das Verhalten der Nüchtern-PGK zu Werten anderer klinisch chemischer Untersuchungen	20
2.1 Der Einfluß der Gallenblasenkontraktion nach Cholecysto- kiningabe auf die Nüchtern-PGK Lebergesunder	20
2.2 Der Einfluß des Cholecystokinins auf die Nüchtern-PGK chronisch Leberkranker	23
3. Der Einfluß intraduodenaler Taurocholatzugaben auf die Nüchtern-PGK Lebergesunder und chronisch Leberkranker	25

¹ Abkürzung für Plasmagallensäurenkonzentration

IV. <u>Diskussion</u>	29
1. Kritische Wertung der benutzten Methode	29
2. Nüchternwerte Lebergesunder	30
3. Nüchternwerte chronisch Leberkranker	30
4. Einfluß intravenöser Cholecystokiningaben und intraduodenaler Taurocholatangaben auf die Nüchtern-PGK Lebergesunder und chronisch Leberkranker	33
V. <u>Zusammenfassung</u>	37
VI. <u>Schlußfolgerungen</u>	39
VII. <u>Literaturverzeichnis</u>	40

I. Einleitung und Problemstellung

Die Gallensäuren sind leberzellenspezifische Produkte. Die Grundsubstanz, aus welcher die Gallensäuren gebildet werden, ist das Cholesterin. Die in quantitativer Hinsicht wichtigsten Gallensäuren des menschlichen Serums bzw. Plasmas sind die Cholsäure, Chenodesoxycholsäure und die Desoxycholsäure, von denen die Cholsäure den Hauptanteil einnimmt. Die wesentlichsten Gallensäuren der menschlichen Galle sind die Cholsäure, Chenodesocycholsäure und die Desoxycholsäure etwa im Verhältnis 40:40:20 (40). Die Cholsäure gehört zu den Trihydrocholansäuren und die Chenodesoxycholsäure sowie die Desoxycholsäure zu den Dihydrocholansäuren. Während die Cholsäure und Chenodesoxycholsäure als primäre Gallensäuren bezeichnet werden, -denn sie werden von den Leberzellen aus Cholesterin gebildet-, bezeichnet man die Desoxycholsäure sowie die Lithocholsäure als sekundäre Gallensäuren, weil sie durch Umwandlung aus den erstgenannten durch Enzyme von Mikroorganismen im Darm gebildet werden. Eine Überführung von primären Gallensäuren in sekundäre findet in der Leber nicht statt.

Mit der Galle gelangen die Gallensäuren in den Dünndarm. Vor allem im terminalen Abschnitt des Dünndarms werden die Gallensäuren -zum grossen Teil in konjugierter Form- zurückresorbiert und über die Vena portae der Leber wieder zugeführt. Auf diese Weise entsteht der enterohepatische Kreislauf mit einem Gallensäuregehalt von etwa 2 g (25). Kleinere Anteile, der in das Duodenum abgesonderten Gallensäuren gelangen ins Colon, wo sie von Bakterien dekonjugiert und als freie Gallensäuren mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Dieser Gallensäurenverlust wird durch Synthese aus Cholesterin in der Leber ausgeglichen, sodaß der Gallensäuregehalt des enterohepatischen Kreislaufs mehr oder weniger konstant bleibt. Die Produktion an neuen Gallensäuren aus Cholesterin wird im wesentlichen von der Resorption und damit dem Angebot an die Leber über die Pfortader beeinflusst. Werden im Ileum weniger Gallensäuren resorbiert, so wird die Synthese vermehrt und umgekehrt, werden viele Gallensäuren im Ileum resorbiert, so wird die Synthese eingeschränkt.

Die Synthese der Gallensäuren findet in den Mikrosomen und Mitochondrien der Leberzelle statt. Die Synthese besteht aus einem Hydroxylierungsprozess am Steroidkern und einem Oxydationsprozess an der Cholesterinseitenkette. Man nimmt an, daß der Hydroxylierungsprozess dem Oxydationsprozess vorangeht, wobei die Hydroxylierung des Cholesterinkernes in den Mikrosomen und die Seitenkettenoxydation in den Mitochondrien stattfinden (2).

Cytochrom P-450 und eine Reihe von Enzymen mit ihren Coenzymen sind an diesen Syntheseprozessen beteiligt. Eine Abnahme der Konzentration an Cytochrom P-450 kann zu einer Hypoaktivität der mikrosomalen Bio-transformation und einer damit verbundenen Einschränkung der Hydroxylierungsreaktion von Cholesterin führen (8). Von den Enzymen ist die Aktivität der 7 α -Hydroxylase, welche den ersten Schritt in der Hydroxylierung des Cholesterinkernes einleitet, von besonderer Bedeutung, weil dieses Enzym entscheidend mitbestimmt, wieviel Cholesterin in Gallensäuren überführt wird (2). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß die orale Gabe von Cholestyramin, einem Cholesterin und Gallensäuren bindenden Austauscherharz, die Aktivität der 7 α -Hydroxylase um ein Mehrfaches steigern kann (2).

Eine wichtige Voraussetzung für die Ausscheidung der Gallensäuren in die Galle ist ihre Konjugation (14). Beim Konjugationsprozess z. B. der Cholsäure zur Taurocholsäure und Glykocholsäure spielt die aktivierte Cholsäure, das Cholyl-CoA, eine wichtige Zwischenstufe. Das Cholyl-CoA wird entweder bei der Oxydation der Cholesterinseitenkette in den Mitochondrien gewonnen, oder es werden freie Gallensäuren in den Mikrosomen zum Cholyl-CoA aktiviert (34). Die Verbindung mit Taurin oder Glycin erfolgt durch die Gallensäurenacyltransferase in den Lysosomen. Wahrscheinlich werden die konjugierten Gallensäuren auch durch die Lysosomen selbst in die Galle ausgeschieden (34).

Die physiologische Bedeutung der Gallensäuren ist mannigfaltig. Am bekanntesten ist die Emulgierung der Fette im Darm. Die Gallensäuren

setzen zwischen Fett und wässriger Phase die Oberflächenspannung herab, was eine feine Emulgierung bewirkt und die Angriffsmöglichkeit für die Lipase verbessert (33). Gleichzeitig wirken Gallensäuren als Aktivatoren der Pankreaslipase (33). Ohne Gallensäuren ist die Resorption der Fette sehr erschwert und die Aufnahme fettlöslicher Vitamine kaum möglich. Alleine die wichtigen Stoffwechselfunktionen von Vitamin D und Vitamin K weisen auf die Bedeutung der Gallensäuren hin. Außer einem indirekten Einfluß auf die Blutgerinnung (Prothrombinsynthese), vermögen die Gallensäuren im Serum unmittelbar durch Bindung von Calcium eine hemmende Wirkung auf die Blutgerinnung auszuüben (15).

Störungen im Gallensäurenstoffwechsel werden mit zahlreichen Erkrankungen oder Symptomen in Zusammenhang gebracht. Der Pruritus soll Ausdruck einer Erhöhung der Serumgallensäuren sein (4), wobei retinierte Gallensalze die sensiblen Hautnerven reizen (15). Die Lithocholsäure, eine sekundäre Gallensäure, wird mit der Pathogenese der intrahepatischen Cholestase in Zusammenhang gebracht (21). Cholesterinsteine entstehen, wenn durch einen Mangel an Gallensäuren das Cholesterin nicht mehr in Lösung gehalten wird und ausfällt (4). Die Steatorrhoe beim Syndrom der blinden Schlinge wird hervorgerufen durch eine gestörte Fettresorption. Bakterien der blinden Schlinge überführen primäre Gallensäuren in sekundäre Gallensäuren, welche zur Micellenbildung weniger gut sind und daher ein Hemmschuh für die Fettresorption darstellen (15).

Während quantitative Bestimmungen der Gallensäurenkonzentration der Galle relativ einfach waren, so waren diejenigen des Serums bzw. Plasmas wegen des schwierigen Extraktionsverfahrens und der niedrigen Konzentration von vornherein komplizierter. Umständliche Verfahren mußten angewandt werden, um die Gallensäuren aus dem Serum bzw. Plasma zu eliminieren. Die Ausbeute betrug zum Teil nur etwa 30 % (26) und verhinderte daher exakte Aussagen über Plasmagallensäurenkonzentrationen. Trotzdem haben einige Arbeitskreise auf Veränderungen der PGK¹ bei

¹ Abkürzung für Plasmagallensäurenkonzentration

verschiedenen Lebererkrankungen hingewiesen (6, 7, 19, 26, 29, 30, 31, 35). Diese Untersuchungen bei chronisch Leberkranken wurden jedoch bisher fast nur an Einzelfällen durchgeführt und die erzielten Ergebnisse wichen zum Teil erheblich voneinander ab. Erst durch einfachere sowie bessere Bestimmungsmethoden waren systematisch vergleichbare Arbeiten über die PGK, wie z. B. im Zusammenhang mit der akuten Hepatitis (9, 11) sowie der biliären Zirrhose (23), möglich.

Anliegen der vorliegenden Arbeit ist, die Nüchtern-PGK Lebergesunder sowie chronisch Leberkranker zu bestimmen und miteinander zu vergleichen. Darüber hinaus wird versucht zu erfahren, ob

1. eine Korrelation zwischen der Nüchtern-PGK und Werten anderer klinisch chemischer Untersuchungen (Bilirubin, GOT, Cholesterin, alkalische Phosphatase usw.) besteht,
2. eine physiologische intraduodenale Gallensäurezufuhr sowie
3. eine intraduodenale Taurocholatabgabe die PGK beeinflussen.

II. Material und Methode

1. Patientengut

Die Bestimmung der Nüchtern-PGK wurde nach einer nächtlichen Nüchternperiode von mindestens 12 Stunden an 14 Lebergesunden sowie 66 chronisch Leberkranken durchgeführt. Die Lebergesunden setzten sich zusammen aus Studenten, Personal der Klinik und Patienten, bei welchen keine Hinweise auf Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes vorlagen. Von den Krankheitsbildern entfielen 10 auf die chronisch aggressive Hepatitis, 24 auf die chronisch persistierende Hepatitis und 32 auf die Lebercirrhose. Die Patienten dieses Kollektivs wurden z. T. in der Leberambulanz der medizinischen Klinik betreut und z. T. stationär behandelt. Es bestanden weder Zeichen eines Leberversagens noch konnte ein Ascites nachgewiesen werden. Die Diagnosen der Lebererkrankungen stützten sich auf klinische Merkmale (wie z. B. Ikterus, Palmarerythem, Druckschmerz, Ascites, Spidernaevi usw.) und chemische Befunde (Transaminasen, Albumin, Bilirubin usw.). In allen Fällen wurden die Diagnosen durch Laparoskopie und Histologie gesichert, sofern keine Kontraindikationen bestanden. Bei der Unterscheidung zwischen den Formen der chronischen Hepatitis wurde nach der Nomenklatur von de Groote et al. (16) vorgegangen. Einzelheiten zur Altersverteilung und die klinisch chemischen Befunde sind Tabelle 6-9 zu entnehmen.

Die Cholecystokininwirkung¹ auf die Nüchtern-PGK wurde an 10 Lebergesunden und 8 chronisch Leberkranken untersucht. Das Alter dieser Patienten schwankte zwischen 18 und 70 Jahren. Es wurden an jeder Person, beginnend um 8 Uhr vormittags 8 Venenblutentnahmen in 1/2-stündigen Abständen vorgenommen. Um eine physiologische Gallenblasenentleerung in das Duodenum zu erreichen, wurde den Probanden eine Einheit Cholecystokinin/kg Körpergewicht unmittelbar im Anschluß an die 2. Blutentnahme um 8.30 Uhr i. v. zugeführt.

¹ Cholecystokinin von Boots Pure Drug Co. Ltd., Nottingham, England

Zur Feststellung des Einflusses intraduodenaler Taurocholatgaben auf die Nüchtern-PGK wurden 2 Lebergesunde und 5 chronisch Leberkranke untersucht. Die Blutentnahmen wurden ebenfalls nach einer nächtlichen Nüchternperiode von 12 Stunden durchgeführt. Im Laufe des vormittags, beginnend um 8 Uhr wurden 8 Blutentnahmen in 1/2-stündigen Abständen vorgenommen. Unmittelbar nach der 2. Blutentnahme um 8.30 Uhr wurden 2 g Taurocholat, in 20 ml Wasser gelöst, verabreicht.

2. Extraktionsverfahren zur Bestimmung der PGK

Zur Bestimmung der PGK wurden jeweils 10 ml heparinisiertes Venenblut entnommen, damit etwa 5 ml Serum für das Extraktionsverfahren zur Verfügung standen. Die Extraktion wurde mit geringfügigen Abwandlungen (s. u.) nach dem Verfahren von MURPHY et al. (24) durchgeführt.

5 ml Serum wurden in kochendes absolutes Äthanol (I) in einen 50 ml Glaskolben pipettiert und 5 Minuten lang gekocht. Danach ließ man den Glaskolben auf Raumtemperatur abkühlen, zentrifugierte den Inhalt bei 17.000 U/Min. und dekantierte in einen sauberen Glaskolben. Das Präzipitat wurde nochmals in 10 ml absoluten Äthanol (II) gekocht, abgekühlt, zentrifugiert und dekantiert. Die so gewonnene Äthanollösung (I + II) wurde verdampft. Der Rückstand wurde mit 2 x 5 ml 50 %igem Äthanol aufgelöst und dann mit 20 ml Äther/Heptan (1 : 1) durch Schütteln für 20 Min. extrahiert. Der Glaskolben mit dem Äthanol/Äther/Heptan-Gemisch wurde danach für 10 Min. in einen Eiskasten gestellt. Dann wurde die Oberphase mit einer Pasteurpipette entfernt und die Unterphase verdampft. Der Rückstand wurde in 1 ml 50 %igem Äthanol aufgelöst und in kleinen Reaktionsgefäßen aufgefangen. Bis zur enzymatischen Bestimmung wurden die Reaktionsgefäße eingefroren. Vor der enzymatischen Bestimmung wurde der Inhalt der Reaktionsgefäße kurz abzentrifugiert.

3. Enzymtest zur Bestimmung der PGK

Die enzymatische Bestimmung der Gallensäuren erfolgte im Prinzip nach der Methode von IWATA und YAMASAKI (19) in einem optischen Test.

Eine leichte Änderung im Verfahren bestand darin, daß die 3-Hydroxysteroiddehydrogenase¹ durch fraktionierte Ammoniumsulfatfällung gereinigt wurde und damit die Empfindlichkeit der Methode gebessert werden konnte.

Die Reinigung der 3-Hydroxysteroiddehydrogenase wurde wie folgt durchgeführt: 3 g HSD in 50 ml H₂O wurden nach zweimaligem Homogenisieren unter Eiskühlung (Ultraturax) von je 30 Min. bei 17.000 U/Min. 1/2 Stunde zentrifugiert. Das Sediment (I) wurde verworfen. Der Überstand I wurde mit 30 ml kaltem und gesättigtem Ammoniumsulfat versetzt und 20 Min. bei 17.000 U/Min. zentrifugiert. Das Sediment II wurde verworfen. Der Überstand II wurde mit 63 ml gesättigtem Ammoniumsulfat versetzt, 20 Min. bei 0°C stehengelassen und anschließend 30 Min. bei 17.000 U/Min. zentrifugiert. Nun wurde der Überstand III verworfen. Zum Sediment III wurden 30 ml 0,1 M Phosphatpuffer, in welchem 2 mM EDTA gelöst waren (pH 7), zugegeben, anschließend 30 ml gesättigtes Ammoniumsulfat hinzugefügt und 20 Min. lang bei 0°C stehengelassen. Danach wurde die Lösung 30 Min. bei 17.000 U/Min. zentrifugiert. Der Überstand IV wurde verworfen, das Sediment IV in 8 ml 0,1 M Phosphatpuffer aufgenommen und anschließend gegen 0,05 M Natriumphosphatpuffer (pH 7) dialysiert. Die auf diese Weise gereinigte 3-Hydroxysteroiddehydrogenase wurde in kleinen Portionen bis zum Verbrauch eingefroren.

Der Enzymtest setzte sich wie folgt zusammen:

500 μ l Pyrophosphatpuffer²
400 μ l Hydrazinhydrat³
20 μ l NAD (DPN) 50 mM⁴
100 μ l Serumextrakt

¹ 3-Hydroxysteroiddehydrogenase von *Pseudomonas testosteroni* von der Firma Worthington Biochem. Corp., USA

² Pyrophosphat und Semicarbarzid von RIEDEL DE HAEN AG, Seelze

³ Hydrazinhydrat von FLUKA AG, Heidelberg

⁴ NAD von BOEHRINGER und SÖHNE, Mannheim

Die Reaktion wurde nach einem genügend langen Vorlauf mit 10 μ HSD gestartet. Gemessen wurde in einem Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von 334 nm und einem Küvettendurchmesser von 1 cm.

Die Auswertung erfolgte nach der Formel:

$$K = \frac{\Delta E \times V \times V_f}{\sum 334 \times v \times S \times d}$$

Dabei bedeuten:

K = Gallensäurenkonzentration

ΔE = Extinktionsänderung

V = Gesamtvolumen in der Küvette

V_f = Verdünnungsfaktor

$\sum 334$ = Extinktionskoeffizient (= 6,1)

v = Volumen des Untersuchungsmaterials

S = Spreizung am Synchronschreiber

d = Schichtdicke der Küvette

Bei allen Enzymtests blieben V = 1 ml, S = 0-0,25 und d = 1 cm konstant. Das Volumen des Untersuchungsmaterials (v) wurde variiert, insbesondere dann, wenn sich herausstellte, daß mit hohen Konzentrationen zu rechnen war. Der Papiervorschub wurde bei allen Messungen auf 0,1 cm/Min. festgesetzt.

4. Vorversuche zur photometrischen Messung der PGK

Um eine Kontrolle über das Extraktionsverfahren und den Umgang mit dem Eppendorf-Photometer zu erhalten, wurden die Vorversuche in 4 Abschnitte (s.u.) gegliedert.

4.1 Messung einer 0,5 mM Taurocholsäure

Es wurde eine etwa 0,5 mM Taurocholsäure durch Einwaage hergestellt, die Konzentration ermittelt und die Linearität der Extinktionswerte in

den zu erwartenden Meßbereich von der eingesetzten Menge an Taurocholsäurelösung geprüft.

Tabelle 1

	ΔE	V	Vf	v	S	d	$\sum 334$	K=mM/l
1	0,185	0,95	1	0,02	4	1	6,1	0,360
2	0,360	0,97	1	0,04	4	1	6,1	0,358
3	0,362	0,97	1	0,04	4	1	6,1	0,359
4	0,537	0,99	1	0,06	4	1	6,1	0,363
5	0,537	0,99	1	0,06	4	1	6,1	0,363

Photometrische Meßwerte einer 0,5 mM Taurocholsäure

Ergebnis:

Es wurde festgestellt, daß die Konzentration der Taurocholsäurelösung nur 0,360 mM betrug. Die von der Einwaage her zu erwartende Konzentration wurde nicht gefunden. Ursachen hierfür waren einerseits in dem größeren Wassergehalt der längere Zeit gelagerten Taurocholsäure zu sehen, andererseits wurden in der benutzten Reaktion nur 80 - 90 % der eingesetzten Gallensäuren wiedergefunden (19). Die über einen Meßbereich von $\Delta E = 0,05$ bis fast 0,15 gemessenen Extinktionen zeigten in Abhängigkeit von der eingesetzten Menge lineares Verhalten. Vom errechneten Mittelwert 0,360 wichen die einzelnen Meßwerte nicht mehr als 0,8 % ab (s. Tabelle 1).

4.2 Überprüfung der Extraktion unterschiedlicher Mengen an Taurocholsäure

Ein Teil der ausgetesteten 0,360 mM Taurocholsäure wurde um eine Zehnerpotenz verdünnt. Anschließend wurde an einer zu erwartenden 0,360 mM und einer zu erwartenden 0,0360 mM Taurocholsäure das Extraktionsverfahren (II.2) überprüft.

Tabelle 2

	ΔE	V	Vf	v	S	d	$\sum 334$	K=mM/l
1	0,2134	0,98	2	0,05	4	1	6,1	0,342
2	0,1884	0,98	2,2	0,05	4	1	6,1	0,333
3	0,2059	0,98	2	0,05	4	1	6,1	0,331
4	0,1859	0,98	2,2	0,05	4	1	6,1	0,328

Photometrische Meßwerte einer zu erwartenden 0,36 mM Taurocholsäure

Tabelle 3

	ΔE	V	Vf	v	S	d	$\sum 334$	K=mM/l
1	0,2134	0,98	0,2	0,05	4	1	6,1	0,0343
2	0,2084	0,98	0,2	0,05	4	1	6,1	0,0335
3	0,2059	0,98	0,2	0,05	4	1	6,1	0,0330
4	0,2159	0,98	0,2	0,05	4	1	6,1	0,0347

Photometrische Meßwerte einer zu erwartenden 0,036 mM Taurocholsäure

Ergebnis:

Aus einer 0,36 mM Taurocholsäure wurde nach Extraktion im Durchschnitt eine 0,333 mM Taurocholsäure ermittelt. Durch das Extraktionsverfahren waren etwa 7,5 % an Gallensäuren verloren gegangen (s. Tabelle 2).

Aus einer 0,036 mM Taurocholsäure wurde nach Extraktion im Durchschnitt eine 0,0338 mM Taurocholsäure statt eine 0,036 mM ermittelt.

Durch die Extraktion waren etwa 6,2 % an Gallensäuren verloren gegangen (s. Tabelle 3).

4.3 Reproduzierbarkeit der Extraktion von Gallensäuren aus einem Normalserum

Die Gallensäurekonzentration wurde im Serum bei einem Gesunden ermittelt. Dieser Vorversuch war die Vorbereitung auf die 4. Vorversuchsreihe.

Tabelle 4

	ΔE	V	Vf	v	S	d	$\angle 334$	K=mM/l
1	0,0559	1,13	0,25	0,2	4	1	6,1	0,00323
2	0,0584	1,13	0,25	0,2	4	1	6,1	0,00338
3	0,0571	1,13	0,25	0,2	4	1	6,1	0,00331
4	0,0584	1,13	0,25	0,2	4	1	6,1	0,00338

Photometrische Meßwerte der PGK eines Gesunden

Ergebnis:

Es wurde festgestellt, daß die Plasmagallensäurenkonzentration im Durchschnitt 0,00332 mM war. Vom Mittelwert wichen die einzelnen Maßwerte nicht mehr als 2,8 % ab (s. Tabelle 4).

4.4 Messung der Plasmagallensäurekonzentration mit/ohne Taurocholatzusatz

Im menschlichen Serum wurde die Gallensäurenkonzentration bestimmt:

1. ohne Zusatz
2. mit Zusatz von 200 λ 0,0036 mM Taurocholsäure
3. mit Zusatz von 400 λ 0,0036 mM Taurocholsäure

Tabelle 5

	ΔE	V	Vf	v	S	d	$\lambda' 334$	K=mM/l
1	0,1534	1,13	0,25	0,2	4	1	6,1	0,00888
2a	0,1992	1,14	0,25	0,2	4	1	6,1	0,01162
2b	0,1761	1,13	0,25	0,2	4	1	6,1	0,00997
3a	0,2109	1,14	0,25	0,2	4	1	6,1	0,01232
3b	0,2184	1,13	0,25	0,2	4	1	6,1	0,01265

Photometrische Meßwerte der PGK mit/ohne Taurocholatzusatz

1 = ohne Zusatz

2a und 2b = mit Zusatz von 200 λ 0,0036 mM Taurocholsäure

3a und 3 b = mit Zusatz von 400 λ 0,0036 mM Taurocholsäure

Ergebnis:

Es wurde festgestellt, daß die Plasmagallensäurenkonzentration ohne Zusatz 0,00888 mM, mit einem Zusatz von 200 λ 0,0036 mM Taurocholsäure im Durchschnitt 0,01079 mM und mit einem Zusatz von 400 λ 0,0036 mM Taurocholsäure im Durchschnitt 0,01248 mM betrug (s. Tabelle 5).

Aus der Vorversuchsreihe 4.1 war bekannt, daß die Taurocholsäure nur 0,360 bzw. 0,036 mM war. Da 200 λ 0,036 mM Taurocholsäure 4000 λ Serum zugeführt wurden, war die Taurocholsäure um 1/21 verdünnt worden. Die Konzentration der Gallensäuren in 4000 λ Serum war gleichzeitig um 0,00171 mM/l angestiegen. Da wir zusätzlich annehmen durften, daß durch die Extraktion 7,5 % an Gallensäuren verloren gegangen waren, so hätte eine Konzentration von 0,01125 erreicht werden müssen. Gemessen wurde aber im Durchschnitt eine Konzentration von 0,0107 mM/l. Das ergab eine Differenz von 4,1 %.

Beim Zusatz von 400 μ g Taurocholsäure war die Gallensäurenkonzentration um 0,00327 mM/l erhöht worden. Wenn wir auch hier einen durch das Extraktionsverfahren erlittenen Verlust von 7,5 % in Rechnung stellten, so hätte eine Konzentration der Gesamtgallensäuren im Serum von 0,0128 mM/l errechnet werden müssen. Im Durchschnitt waren es aber 0,01248 mM/l. Das entsprach einer Abweichung von 2,7 %.

4.5 Schlußfolgerungen aus den Vorversuchen

Aus den Vorversuchen kann zusammenfassend geschlossen werden, daß mit dem benutzten Extraktionsverfahren und der enzymatischen Messung mit gereinigter 3-Hydroxysteroiddehydrogenase eine genügende Genauigkeit erreicht wird, mit dessen Ergebnissen Aussagen gemacht werden können. Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeitskreise besteht Übereinstimmung, was die Genauigkeit der Methode betrifft (19, 24, 25).

5. Signifikanzberechnung

Eine statistische Auswertung wurde mit dem Computer der Firma Olivetti, Frankfurt, durchgeführt. Die angegebenen p-Werte wurden einer Tabelle der Firma Geigy, Basel, 1962, entnommen. Bei der Methode der Signifikanzberechnung wurde nach den Empfehlungen von R. RICHTERICH (1965) vorgegangen.

III. Untersuchungsergebnisse

1.1 Die Nüchtern-PGK Lebergesunder

Tabelle 6

Alter	Diagnose	Bili mg%	GOT U/l	Chole- sterin mg%	alk. Phos. U/l	γ -Glob. rel. %	Album. rel. %	PGK μ Mol/l
SD ♂ 33	Lupus erythem.	0,5	9	-	39	20,5	56,5	1,02
KB ♀ 18	Thyreotoxikose	-	-	206	-	-	-	7,66
WW ♂ 30	rez. Lungenemb.	0,4	9	138	26	28	44,5	2,75
PE ♀ 47	Vorhofsept. Def.	0,4	7	197	18	14	67	6,92
MM ♂ 19	Adipositas	0,8	10	255	16	13	61	1,8
BF ♂ 30	----	-	-	-	-	-	-	3,95
JH ♀ 65	Colon irrit.	0,6	9	308	23	13,5	66,5	9,85
BJ ♂ 20	Funk. Kreislfst.	-	-	-	-	-	-	3,8
BM ♀ 70	Ess. Hypertonie	0,2	19	-	19	-	-	8,53
BS ♂ 77	----	0,6	9	203	23	21,5	55,5	7,75
HE ♀ 50	Z.n. Cholangitis	0,4	10	-	38	22	57	2,55
SI ♀ 20	Z.n. Babit. Intox.	0,3	10	254	10	16	62,5	1
WJ ♀ 23	----	-	-	-	-	-	-	4,22
DS ♀ 53	Z.n. Cholangitis	0,6	12	291	13	16	60,5	6,13

Nüchtern-PGK Lebergesunder

In der Tabelle 6 und Fig. 1 sind die Nüchtern-PGK-Werte Lebergesunder zusammenfassend dargestellt. Die Werte bewegen sich zwischen 1 μ Mol/l und 9,8 μ Mol/l. Der Mittelwert beträgt $4,85 \pm 2,26 \mu$ Mol/l.

1.2 Die Nüchtern-PGK der Lebercirrhotiker

Tabelle 7

	Alter	Bili mg%	GOT U/l	Chole- sterin mg%	alk. Phos. U/l	γ -Glob rel. %	Album. rel. %	PGK μ Mol/l
BE ♀	42	0,5	14	400	58	18,5	57,5	9,1
GA ♀	70	2,5	21	226	71	26	53,5	48,5
JA ♀	65	0,5	18	288	106	19,5	60	6,65
HL ♂	69	0,6	10	-	20	18	58	10,8
KU ♀	17	2,3	27	328	29	25	55	45,9
SA ♀	65	0,6	15	315	73	21	57	7,31
GA ♀	72	0,4	12	287	31	30	46,5	9,09
JA ♀	65	0,6	16	308	50	26	53	5,9
HJ ♀	70	1,7	77	-	45	25	58,5	95
SG ♀	57	2,1	71	271	120	31,5	52	34,9
KU ♀	17	1,9	19	247	34	29	66,5	28,7
VW ♂	46	1,3	11	203	28	25	50	17,4
BW ♂	66	3,5	23	177	88	32,5	49	110
MO ♂	48	1,5	19	200	50	34,5	48	113
WA ♂	67	4,5	28	-	82	35	47	71,7
WN ♂	30	1,9	40	272	110	23	59	25,9
MH ♀	61	2,1	12	258	30	33	52	51,1
BU ♀	28	0,8	16	259	24	21,5	58,5	23,6
AH ♀	71	0,9	25	143	32	35	49,5	26,5
SG ♀	57	1,7	120	272	154	32	47,5	27,1
WA ♂	67	4,3	27	-	70	31,5	51	85,9
SK ♂	61	1,0	10	-	26	25	57,5	16,1
KU ♀	17	2,3	15	304	45	32	52	37,4
SG ♀	57	2,1	71	271	120	31,5	52	34,9
WB ♀	70	0,4	7	352	28	19	57	2,73
HH ♂	69	0,8	15	157	22	30	50	21,1
WA ♂	67	4,2	27	186	43	35,5	50,5	38,8
SE ♀	61	1,3	136	346	38	34	48,5	14,6
BW ♂	66	3,3	21	-	71	38,5	48	67,6

Fortsetzung Tabelle 7

	Alter	Bili mg%	GOT U/l	Chole- sterin mg%	alk. Phos. U/l	γ -Glob rel. %	Album. rel. %	PGK μ Mol/l
MO ♂	48	3,4	30	185	30	41	43	80,7
RA ♀	60	2,0	95	-	56	33	40,5	53,8
TG ♀	51	3,4	30	137	190	18	50	82,6

Nüchtern-PGK-Werte der Lebercirrhotiker

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 und Fig. 1 zusammenfassend dargestellt. In 80 % der untersuchten Fälle ist die Nüchtern-PGK über diejenige Lebergesunder erhöht. Im Vergleich zum errechneten Mittelwert des Lebergesunden ergibt sich eine signifikante Erhöhung der PGK bei Lebercirrhotikern. Der errechnete p-Wert beträgt $p = < 0,025$.

1.3 Die Nüchtern-PGK bei Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis

Tabelle 8

	Alter	Bili mg%	GOT U/l	Chole- sterin mg%	alk. Phos. U/l	γ -Glob rel. %	Album. rel. %	PGK μ Mol/l
FM ♀	50	1,1	48	-	62	42	41	51,2
JG ♂	57	1,4	17	248	49	23,5	55,5	26,8
KE ♀	60	3,6	80	268	120	38	48,5	30,3
FM ♀	50	1,7	70	181	52	38	46	24,8
FD ♀	63	3,1	130	337	45	50	27,5	25,7
FM ♀	50	2,8	104	-	57	40,5	45,5	71,7
KR ♀	73	2,3	70	-	46	27,5	52	59,5
KW ♂	66	1,0	35	157	59	63,5	25,5	14,9
EG ♂	57	-	-	-	-	-	-	20,9
SE ♂	55	8,3	138	-	20	-	-	16,4

Die Nüchtern-PGK-Werte bei Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis

Die Ergebnisse dieses Kollektivs sind in der oben stehenden Tabelle 8 und Fig. 1 dargestellt. In allen Fällen liegt die Nüchtern-PGK der Patienten mit einer chronisch aggressiven Hepatitis über derjenigen der Lebergesunden. Obwohl es sich um eine relativ kleine Gruppe handelt, besteht dennoch ein signifikanter Unterschied zum errechneten Mittelwert Lebergesunder. Der errechnete p-Wert beträgt $p = < 0,001$.

4 Die Nüchtern-PGK bei Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis

Tabelle 9

	Alter	Bili mg%	GOT U/l	Chole- sterin mg%	alk. Phos. U/l	γ -Glob rel. %	Album. rel. %	PGK μ Mol/l
KK ♂	22	0,8	17	235	10	21	57,5	1,46
KE ♀	49	3,5	23	177	88	32,5	49	2,32
BJ ♂	50	3,0	230	-	33	30,5	45,5	12,5
BM ♀	33	0,4	6	-	30	21,5	62,5	0,15
KH ♂	77	0,7	43	242	21	25	57	3,44
KH ♂	45	1,1	57	-	38	21,5	59,5	11,3
BE ♀	48	0,6	15	343	24	17,5	62,5	2,85
SK ♀	66	0,5	7	322	33	19	60	-
BE ♀	63	0,8	12	-	22	18	62,5	-
BJ ♂	50	0,9	9	-	30	23	54	3,17
BE ♀	48	0,7	10	332	16	20	58	12,2
KH ♂	45	1,0	63	-	35	21	64	-
TM ♀	67	0,3	9	344	20	20,5	57,5	13,0
BJ ♂	50	0,6	12	214	26	20,5	54,5	4,05
GM ♀	51	0,9	38	218	42	26	52,5	8,45
KK ♂	22	0,7	15	173	10	18	62,5	-
ZJ ♂	48	0,8	11	-	14	14	64,5	5,81
KH ♂	73	1,1	41	-	24	27,5	58	14,2
DH ♂	55	0,6	13	186	42	20	62	3,11
AH ♀	72	1,0	35	133	23	35,5	48,5	10,0
HE ♀	52	0,5	9	-	32	24	54,5	5,59
HJ ♀	70	0,8	35	216	36	28	52	11,4
DH ♂	44	1,0	29	256	30	18	64,5	5,28
BE ♀	48	0,5	9	315	12	16,5	61,5	4,75

Nüchtern-PGK-Werte bei Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis

Die Ergebnisse dieses Kollektivs sind in der Tabelle 9 und Fig. 1 dargestellt. In 25 % der Fälle ist die PGK bei Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis geringgradig über dem Wert Lebergesunder erhöht. Ein signifikanter Unterschied gegenüber den Lebergesunden läßt sich nicht feststellen.

1.5 Das Verhalten der Nüchtern-PGK zu den Werten anderer klinisch-chemischer Untersuchungen

Die PGK zeigt nur mit der Gesamtbilirubinkonzentration des Serums eine signifikante Korrelation (s. Fig. 2). Der r-Wert ist 0,82 und p ist < als 0,025. Zu den Werten anderer klinisch-chemischer Untersuchungen (GOT, Cholesterin, alkalische Phosphatase, Serum-Albumin und γ -Globulin) läßt sich keine Beziehung herstellen. In der Fig. 2 ist die direkte Beziehung der Nüchtern-PGK zum Gesamtserum-Bilirubin graphisch dargestellt.

2.1 Der Einfluß der Gallenblasenkontraktion nach Cholecystokiningabe auf die Nüchtern-PGK Lebergesunder

Tabelle 10

Diagnose	0	30	60	90	120	150	180	210 Min.
PE Vorhfspt. Def.	6,92	5,86	1,06	17,0	15,2	7,45	15,7	-
MM Adipositas	1,8	1,5	3,64	0,71	1,24	1,51	0,18	-
DS Z.n. Cholst. Ikt.	6,13	4,8	7,98	2,93	2,13	4,8	5,6	4,26
MH ----	10,9	4,79	7,45	5,59	5,86	4,79	5,86	11,4
LW ----	-	10,4	5,77	3,88	6,41	6,41	11,9	6,41
FE ----	0,44	-	3,71	3,08	0,44	2,01	-	2,55
LH ----	5,9	7,75	6,69	6,43	3,52	9,85	11,9	11,9
BF ----	3,95	3,95	2,64	6,61	2,9	-	2,9	-
DJ ----	1,51	2,02	1,24	4,17	3,37	3,11	0,71	2,84
JH ----	9,85	-	7,45	-	-	-	10,6	-
BA ----	4,97	-	3,9	0,98	3,64	3,64	0,18	1,78

Der Einfluß von Cholecystokinin auf die Nüchtern-PGK Lebergesunder
(gemessen in μ Mol/l)

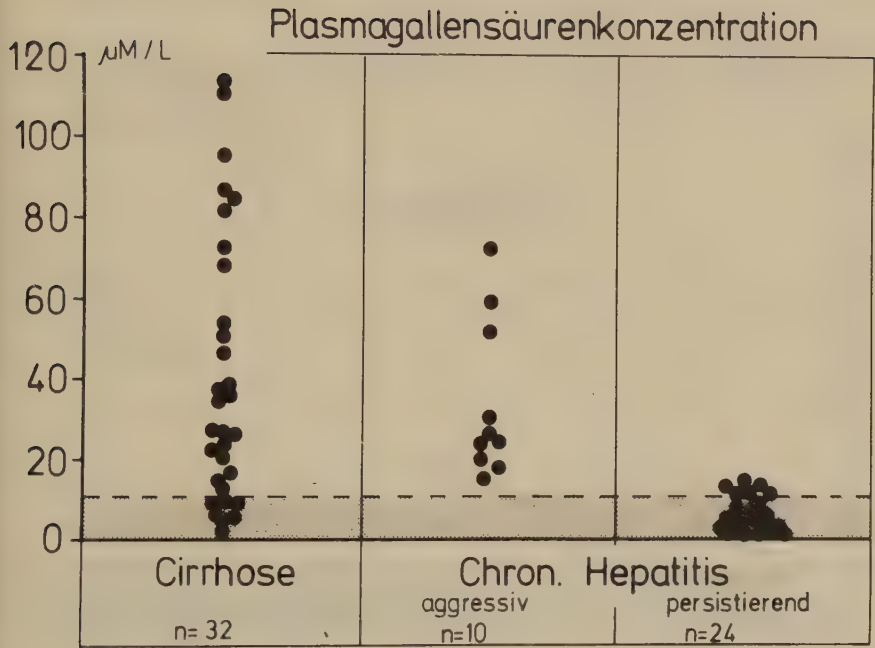


Fig. 1: Graphische Darstellung der Nüchtern-PGK-Werte (ausgedrückt in $\mu\text{Mol/l}$) in Abhängigkeit von der Lebererkrankung (Cirrhose, chronische Hepatitis). Der Bereich Lebergesunder ist durch ein schraffiertes Feld symbolisiert.

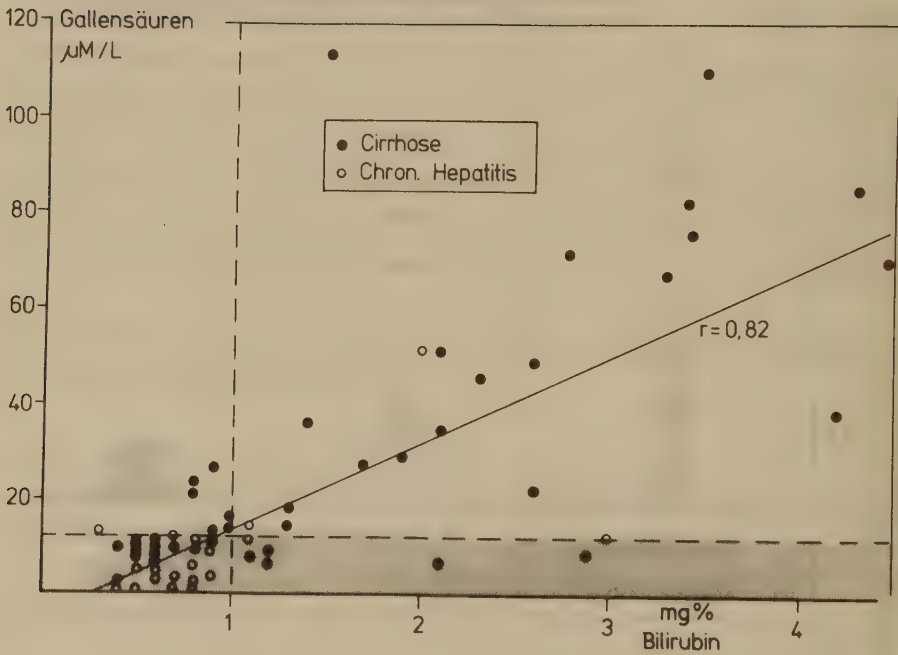


Fig. 2: Die Nüchtern-PGK (gemessen in $\mu\text{Mol/l}$) dargestellt in Abhängigkeit vom Gesamtserum-Bilirubin.

Die Tabelle 10 veranschaulicht das Verhalten der Nüchtern-PGK-Werte Lebergesunder von 1/2 Stunde vor bis 3 Stunden nach der Cholecystokinin-Applikation in 1/2-stündlichen Abständen. Bis auf eine Ausnahme, bei welcher das Niveau der errechneten "Normgrenze" etwas überschritten wird, vermag die intravenöse Cholecystokininegabe bei Lebergesunden keine PGK-Erhöhungen über den errechneten "Normbereich" auszulösen.

2.2 Der Einfluß des Cholecystokinins auf die Nüchtern-PGK chronisch Leberkranker

Tabelle 11

Diagnose	0	30	60	90	120	150	180	210 Min.
RH chr. aggr. Hep	55,3	56,1	64,3	79,3	64,3	57,7	66,9	56,3
MG Lebercirrhose	2,1	1,93	13,4	2,64	1,84	14,5	7,12	1,58
FH Lebercirrhose	6,16	6,16	22,1	38,3	9,76	18,2	1,84	4,75
SK chr. pers. Hep.	9,59	9,59	44	13,8	45	11,1	4,52	1,33
KW chr. aggr. Hep.	12,7	14,9	46,9	29,8	30,6	18,1	23,4	12,7
LW Lebercirrhose	70	68	69,5	69,5	72	72,5	70	75
AK Lebercirrhose	31	31,5	-	33	32	-	29,5	32
EG Lebercirrhose	16,4	16,7	20,1	20,5	21,9	23,2	15,3	11

Der Einfluß von Cholecystokinin auf die Nüchtern-PGK (gemessen in $\mu\text{Mol/l}$) bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen.

Bei diesem Patientenkollektiv wurde genauso vorgegangen, wie bei den mit Cholecystokinin behandelten Lebergesunden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 11 und in der Fig. 3 veranschaulicht. Es ist zu erkennen, daß die intravenöse Zufuhr von Cholecystokinin zu einer Änderung der Nüchtern-PGK bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen führt. Dabei scheinen sich aber zwei Gruppen voneinander zu unterscheiden: In der einen Gruppe finden wir einen deutlichen Anstieg der PGK, in der anderen Gruppe (LW, AK, EG in Tabelle 11) sind die PGK-Änderungen weniger deutlich erkennbar.

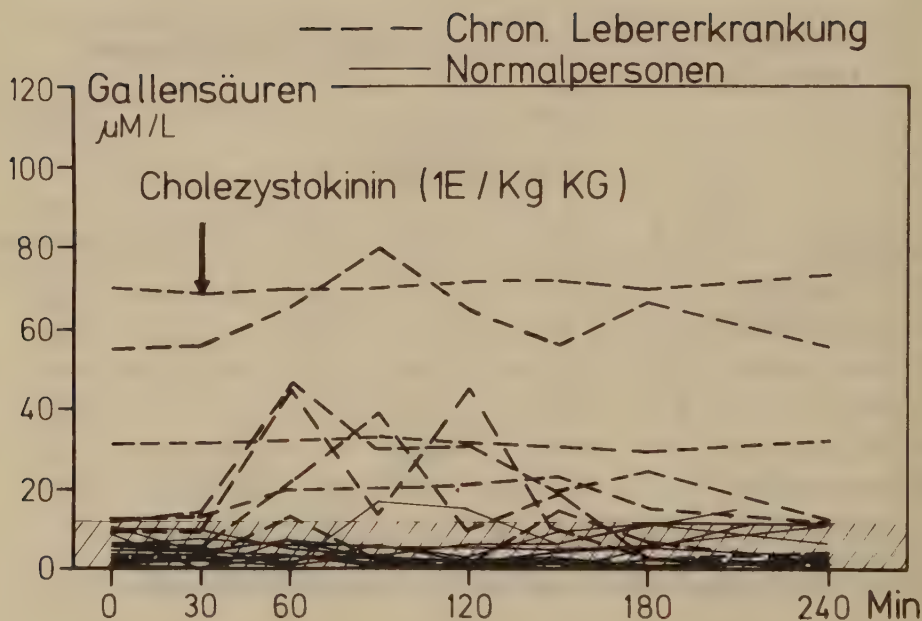


Fig. 3: Graphische Darstellung der Nüchtern-PGK-Werte (ausgedrückt in $\mu\text{Mol/l}$) bei Lebergesunden (ausgezogene Linie) sowie chronisch Lebererkranken (unterbrochene Linie) in Abhängigkeit von der Cholecystokininapplikation.

3. Der Einfluß intraduodenaler Taurocholatgaben auf die Nüchtern-PGK Lebergesunder und chronisch Leberkranker

Tabelle 12

Diagnose		0	30	60	90	120	150	180	240 Min.
ZK	Z.n. Cholezystektomie	8,78	8,78	11,9	9,85	9,15	8,35	9,68	9,68
BJ	funkt. Kreislaufstörung	3,8	4,5	8,6	7,5	6,9	5,3	6,4	-
AH	Lebercirrhose	17	17	37	48	31	24	-	26
GE	Lebercirrhose	99,2	108	174	140	129	229	-	-
FL	chron. Hep.	38,5	38,5	65,2	75,2	19,1	46,1	47,1	14,2
MA	Lebercirrhose	0,53	-	16,4	20,3	-	3,19	-	15,8
WW	chron. Hep.	9,1	7,7	18,6	27	13,5	10,2	-	-

Der Einfluß von Taurocholat auf die Nüchtern-PGK (gemessen in $\mu\text{Mol/l}$) Lebergesunder (oben) sowie chronisch Leberkranker (unten).

Die Ergebnisse dieses Kollektivs sind in der Tabelle 12 und Fig. 4 dargestellt. Die Tabelle 12 veranschaulicht das Verhalten der Nüchtern-PGK-Werte bei Lebergesunden und bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen von 1/2 Stunde vor bis zu 3 Stunden nach der Taurocholatapplikation in 1/2-stündlichen Abständen. Wie aus der Tabelle 12 und der Fig. 4 zu entnehmen ist, liegen die Werte der mit Taurocholat behandelten Gesunden im Bereich der unbehandelten Personen. Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen hingegen findet man stets eine deutliche Erhöhung der PGK.

Die Fig. 4 stellt die Verläufe der Nüchtern-PGK-Werte ($\mu\text{Mol/l}$) bei Lebergesunden (ausgezogene Linie) sowie bei chronisch Leberkranken (unterbrochene Linie) in Abhängigkeit von der Taurocholatapplikation dar.

In der Fig. 5 ist das Verhalten einer Normalperson zu einem Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis nach der intraduodenalen Gabe von 5 g Taurocholat vergleichsweise dargestellt. Man kann erkennen, daß bei einer Dosis von 5 g Taurocholat auch beim Gesunden eine Erhöhung der PGK für kürzere Zeit erreicht werden kann.

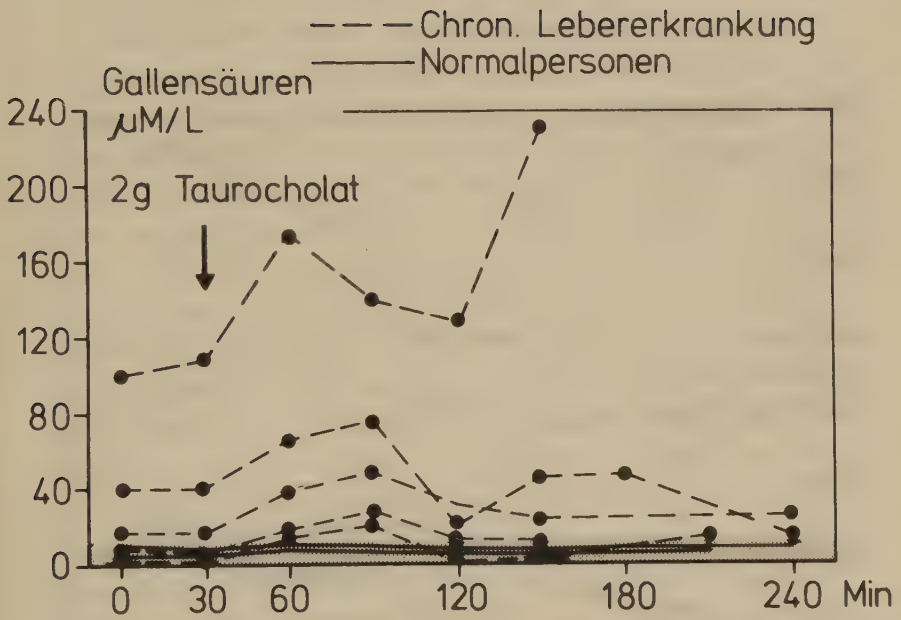


Fig. 4: Graphische Darstellung der Nüchtern-PGK-Werte (ausgedrückt in $\mu\text{Mol/l}$) bei Lebergesunden (ausgezogene Linie) sowie chronisch Leberkranken (unterbrochene Linie) in Abhängigkeit von der Taurocholatapplikation.

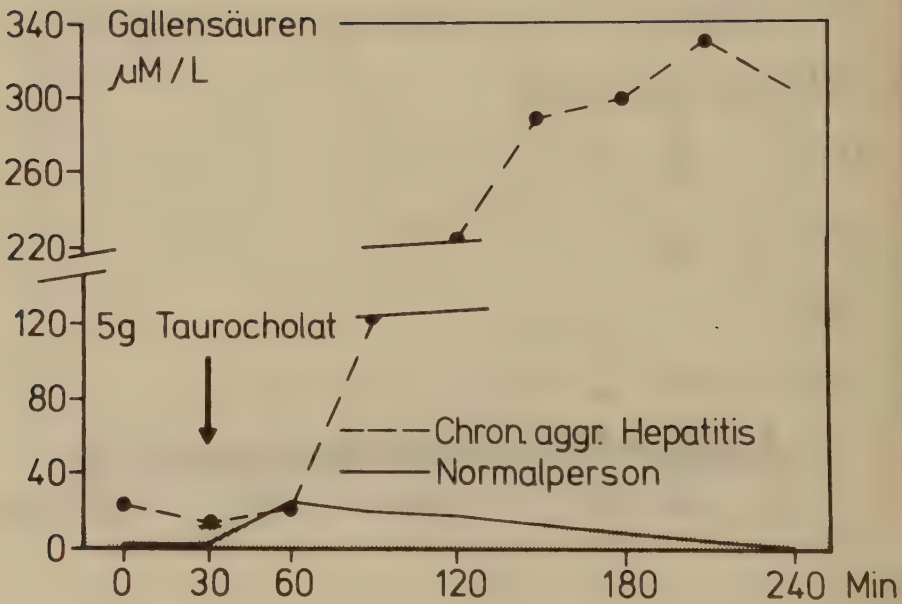


Fig. 5: Graphische Darstellung über den Zusammenhang der Nüchtern-PGK-Werte und der Taurocholatdosis (5 g) bei einem Lebergesunden (ausgezogene Linie) und einem chronisch Leberkranken (unterbrochene Linie).

IV. Diskussion

1. Kritische Wertung der benutzten Methode

Die Bestimmung der Gallensäuren erfolgte nach IWATA und YAMASAKI (19). Die Methode beruht auf der Oxydierung von C-3-Hydroxylgruppen der Gallensäuren in Gegenwart von 3-Hydroxysteroiddehydrogenase, gewonnen aus *Pseudomonas testosteroni*, und der Messung des entstehenden NADH_2 . Mit dieser Methode können sowohl freie als auch konjugierte Gallensäuren gemessen werden. In den Vorversuchen konnte darauf hingewiesen werden, daß durch fraktionierte Reinigung des Enzyms die Empfindlichkeit der Methodik gebessert wird, so daß auch sehr geringe Konzentrationen an Gallensäuren gemessen werden können. Die Extraktion der Gallensäuren erfolgte nach MURPHY (24). In den Vorversuchen konnte gezeigt werden, daß durch das Extraktionsverfahren im Durchschnitt 7-10 % an Gallensäuren verloren gehen, was einer Ausbeute von 90 % entspricht. Zu diesen eigenen Ergebnissen, welche die Angaben von MURPHY bestätigen, muß jedoch kritisch eingewandt werden, daß keine sicher reinen und trockenen Gallensäurenpräparate zur Verfügung standen. So wurde bei der Herstellung einer 0,5 mM Taurocholsäure und einer anschließenden Kontrollmessung, die eine Konzentration von 0,36 mM Taurocholsäure ergab, der Konzentrationsunterschied mit Unreinlichkeit und Feuchtigkeit des Präparates erklärt. Die Kontrolluntersuchungen wurden außerdem nur mit einer Gallensäure, der Taurocholsäure, durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind deshalb nicht ohne weiteres auf die Gesamtgallensäuren zu übertragen. Da eine gute Empfindlichkeit und Reproduzierbarkeit der Methode nachgewiesen werden konnte, und die Ergebnisse im Vergleich mit den Ergebnissen von MURPHY (24) und IWATA und YAMASAKI (19) sehr gut übereinstimmen, ist anzunehmen, daß mit dieser Methode die PGK auch richtig bestimmt wird.

Wenn auch gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren hinsichtlich der Genauigkeit der Methode besteht (19, 24, 25), so muß dennoch eine weitere Anmerkung gemacht werden. Zum Nachweis freier

Gallensäuren im Serum sind keine Vorversuche gemacht worden, weil keine p.a. Gallensäuren zur Verfügung standen. Es ist daher nicht festzustellen, ob tatsächlich jedesmal die Gesamtplasmagallensäurenkonzentrationen ermittelt worden sind. Es darf aber angenommen werden, daß ein zu erwartender Fehler nur geringen Einfluß auf das Endergebnis hat. Messungen von freien Gallensäuren im Serum durch andere Untersucher haben ergeben, daß beim Gesunden keine freien Gallensäuren nachgewiesen werden können und auch beim chronisch Leberkranken nur bis zu $3,6 \mu\text{Mol/l}$ (25, 27) vorkommen.

2. Nüchternwerte Lebergesunder

Die Nüchternwerte der PGK bei Lebergesunden liegen zwischen $1 \mu\text{Mol/l}$ und $9,8 \mu\text{Mol/l}$. Die gefundenen Nüchternwerte stimmen gut mit denjenigen anderer Autoren überein (19, 24, 25). Hierbei muß zwar erwähnt werden, daß es Arbeitskreise gibt, welche zu dem Schluß gekommen sind, daß keine Plasmagallensäuren beim Gesunden nachgewiesen werden können (26, 30). Es darf jedoch angenommen werden, daß die angewandten Methoden zur Bestimmung der PGK nicht empfindlich genug waren.

Die Ansicht, daß Frauen höhere PGK-Werte als Männer erreichen, kann bestätigt werden (24). Bei der erheblichen Streuung der Einzelwerte und der geringen Zahl ist aber keine sichere Aussage möglich.

3. Nüchternwerte chronisch Leberkranker

Daß eine Erhöhung der PGK bei verschiedenen Lebererkrankungen vorkommt, wurde bereits von mehreren Arbeitskreisen erwähnt (5, 9, 10, 25, 26, 30, 38). Allerdings wurden die Untersuchungen vorwiegend an einzelnen Personen durchgeführt und die Ergebnisse wichen zum Teil erheblich voneinander ab, so daß keine vergleichbaren und allgemein gültigen Aussagen bisher gemacht werden konnten.

Die Nüchtern-PGK bei Patienten mit Lebercirrhose ist in 80 % der Fälle erhöht.

Bei den Patienten mit einer chronisch aggressiven Hepatitis ist das Kollektiv zwar kleiner, aber es ist auffallend, daß alle Plasmagallensäurenwerte weit über denjenigen Lebergesunder liegen.

Demgegenüber ist die PGK bei Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis nur in etwa 25 % der Fälle geringgradig über den Bereich Lebergesunder erhöht.

Da die Gallensäuren ein spezifisches Leberprodukt sind, lag es nahe, einen Zusammenhang mit anderen klinisch-chemischen Werten zu suchen, die bei der Leberdiagnostik eine Rolle spielen. Daher wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen der PGK und anderen Serumwerten (Bilirubin, GOT, Cholesterin, alkalische Phosphatase, γ -Globulin und Albumin) bestehen könnte. Wie aus den Untersuchungsergebnissen bekannt und aus der Fig. 2 ersichtlich, hat sich jedoch nur eine direkte Beziehung zum Serumbilirubin herstellen lassen.

Daß zwischen dem Anstieg des Serumbilirubins und der PGK ein Zusammenhang besteht, ist bereits von anderen Untersuchern geäußert worden (26). Ebenso ist die Vermutung aufgestellt worden, daß das Bilirubin und die Gallensäuren den gleichen Transportweg durch die Leberzellen benutzen (20, 42). Das gleichartige Verhalten des Serumbilirubins und der Plasmagallensäuren läßt daher vermuten, daß ähnliche Ursachen, die zu einer Hyperbilirubinämie führen, auch eine Erhöhung der Plasmagallensäuren bewirken können.

Eine Hyperbilirubinämie kann einmal bei funktionellen Störungen ohne Schädigung der Leber beobachtet werden. Eine PGK-Erhöhung könnte in einer Störung der Aufnahme, des Transportes oder der Ausscheidung durch die Leberzelle vermutet werden. Analog finden wir beim Ikterus juvenilis intermittens und beim Rotor-Syndrom eine Hyperbilirubinämie. Für Gallensäuren sind bisher aber derartige Störungen nicht bekannt geworden.

Andere Ursachen für die Erhöhung des Serumbilirubins und der PGK könnten in Leberzellschäden gesehen werden, die sich in einer Störung der Ausscheidungsfunktion äußern. Bei chronisch entzündlichen Lebererkrankungen sind Leberzellnekrosen in unterschiedlichem Ausmaß zu finden. Es ist zu vermuten, daß die verminderte noch funktionstüchtige Leberzellmasse nicht in der Lage ist, die Aufgaben der zerstörten Leberzellen zu übernehmen. Die Folge ist eine Anhäufung der auszuscheidenden Produkte in der Peripherie. Außer einer Entzündung kann auch eine verminderte Durchblutung der Leber eine Funktionseinbuße nach sich ziehen. Da die Leberzellen zu 80 % kein vollarterialisierendes Blut erhalten, ist es nicht verwunderlich, daß sich ein zusätzlicher Sauerstoffmangel besonders empfindlich auf ihre Funktionstüchtigkeit auswirkt (4).

Neben einer Funktionseinbuße der Leberzelle könnte die Erhöhung der PGK und des Bilirubins durch Umbauvorgänge in der Leber begründet sein. Die bei der Lebercirrhose zu beobachtenden portocavalen Shunts und Anastomosen zwischen der Vena portae und den Venae hepaticae führen dazu, daß Gallensäuren und Bilirubin die Leber umfließen und sich in der Peripherie anhäufen.

Eine weitere Ursache einer Hyperbilirubinämie und gleichzeitigen PGK-Erhöhung kann ein extrahepatischer Gallengangsverschluß sein. Nicht nur durch mechanische Behinderung des Gallenflusses, sondern auch durch intrahepatische Cholestase kann eine Hyperbilirubinämie und Erhöhung der PGK begründet sein. Interessant ist in diesem Zusammenhang das Vorkommen sulfatierter Gallensäuren im Urin bei Cholestase (13, 37). Der extrahepatische Verschluß führt zwar zum sofortigen Anstieg der PGK, später aber zur erhöhten Gallensäureausscheidung über die Harnwege, weil Sulfatierungsmechanismen verfügbar werden (1). Dieser Vorgang kann dann allerdings zu einer nicht erwarteten Modifizierung der PGK führen.

Wenn auch in dieser Arbeit festgestellt wird, daß bei Lebererkrankungen wie bei der Lebercirrhose und der chronisch aggressiven Hepatitis die PGK signifikant erhöht ist, darf von einer erhöhten Gallensäurenkonzentration nicht auf eine bestimmte Lebererkrankung geschlossen werden. Der differentialdiagnostische Wert der Gesamtgallensäurenbestimmung ist daher noch sehr begrenzt. Unter Umständen kann aber die Bestimmung einzelner Gallensäuren statt der Gesamtgallensäurenkonzentration differentialdiagnostisch von größerer Bedeutung und auch empfindlicher als die Bestimmung des Serumbilirubins in der Diagnostik von Lebererkrankungen sein (18).

Einige Arbeitskreise (11, 24) empfehlen die Bestimmung der Plasma-gallensäuren als empfindlichere Methode als die Bestimmung des Bilirubins in der Diagnostik von Lebererkrankungen. Nach den eigenen Untersuchungen zu urteilen, handelt es sich um einen empfindlichen Test zur Erfassung einer Leberzellschädigung, aber doch nicht wesentlich empfindlicher als die Serumbilirubinbestimmung. Gemessen am relativ großen Aufwand, welcher die Gallensäurenbestimmung mit sich bringt, ist sie daher für die Routinediagnostik nicht zu empfehlen. Aus den eigenen Beobachtungen ergibt sich, daß nahezu alle Aussagen über den Funktionszustand der Leber statt durch Gallensäuren auch durch die Bestimmung des Bilirubins im Serum erhalten werden, denn der Gehalt an Gallensäuren verhält sich proportional dem Bilirubingehalt.

4. Einfluß intravenöser Cholecystokiningaben und intraduodenaler Taurocholatgaben auf die Nüchtern-PGK Gesunder und chronisch Leberkranker

Durch die intravenöse Gabe von Cholecystokinin wird eine physiologische Gallensäurezufuhr in das Duodenum nachgeahmt. Es wird angenommen, daß im Nüchternzustand bei Gesunden durch Entleerung der Gallenblase etwa 0,7-1,5 g Gallensäuren in das Duodenum ausgeschüttet werden (3). Wie aus der Fig. 3 ersichtlich, kann zwischen den Lebergesunden und den chronisch Leberkranken eine unterschiedliche Reaktion festgestellt werden: Bei Lebergesunden kommt es in der Regel nach einer Gallen-

blasenkontraktion zu keiner Änderung der PGK, bei den Leberkranken können wir hingegen ein unterschiedliches Verhalten feststellen. Während es bei den einen nach der Cholecystokininjektion zu einem deutlichen Anstieg der PGK kommt, kann bei den anderen eine kaum merkliche Schwankung der PGK beobachtet werden.

Bei der intraduodenalen Gabe von 2 g Taurocholat werden bei Lebergesunden keine merklichen Schwankungen der PGK beobachtet. Bei den chronisch Leberkranken werden hingegen deutliche, jedoch im Unterschied zu der o. g. intravenösen Gabe von Cholecystokinin einheitliche Reaktionen festgestellt: Die intraduodenale Gabe von 2 g Taurocholat führt stets zu einem Anstieg der PGK und zwar um so stärker, je größer die Ausgangskonzentration der Plasmagallensäure ist.

Diese unterschiedlichen Reaktionen chronisch Leberkranker auf die intravenöse Gabe von Cholecystokinin einerseits und auf die intraduodenale Taurocholatgabe andererseits lassen auf eine gestörte Gallenblasenfunktion bei den Patienten schließen, bei denen ein Anstieg der PGK nach Cholecystokingabe nicht erfolgt. Durch das Ausbleiben der Gallenblasenkontraktion wird die Gallensäurenkonzentration im Darm und damit das Angebot von Gallensäuren an die Leber über die Pfortader nicht erhöht. Dies ist eine indirekte Bestätigung des Nachweises einer gestörten Gallenblasenfunktion bei einem Teil der Patienten mit Lebercirrhose aufgrund von Messungen der Galleausschüttung in das Duodenum (3) und Untersuchungen der unter Laparaskopie durch Punktion gewonnenen Blasengalle (41). Es liegen Untersuchungen chronisch Leberkranker vor, bei denen erniedrigte Gallensäurenkonzentrationen im Darm nachgewiesen wurden (10, 22, 39, 41). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden als Folge einer ungenügenden Syntheseleistung und nicht als Folge einer Gallenblasenfunktionsstörung zum Teil vermutlich fehlgedeutet, obwohl der Versuch eines Gallenblasenreizes nicht gemacht wurde.

Eine Erniedrigung der Gallensäurenkonzentration im Darm kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Zunächst wäre an eine Synthesestörung in der Leber zu denken. Eine mangelhafte Produktion kann

die Gallenblasenkontraktion nach intravenöser Cholecystokiningabe vergeblich erscheinen lassen, weil nicht genügend Gallensäuren in der Gallenblase vorhanden sind. Die Synthesestörung kann in einer Schädigung des Leberparenchyms oder in einer Hemmung durch verstärkten Feedbackmechanismus begründet sein, welcher durch eine erhöhte Plasmagallensäurenkonzentration in der Vena portae ausgelöst wird (39). Untersuchungen in vitro und Tierexperimente haben gezeigt, daß Gallensäuren selbst ab bestimmten Konzentrationen hemmend in den eigenen Produktionskreislauf eingreifen (8, 14). Für die Annahme eines Feedbackmechanismus spricht ebenfalls die relativ hohe Nüchternkonzentration von Gallensäuren im Duodenum, wie sie bei chronisch Leberkranken gemessen wurden (3).

Eine weitere Ursache für die Erniedrigung der Gallensäurenkonzentration im Darm konnte in einem gesteigerten Gallensäurenverlust über den Darm gesehen werden. Ein verstärkter Abbau durch Bakterien, wie er beim Syndrom der blinden Schlinge beobachtet wird, führt zu einem Verlust an Gallensäuren, der durch die Leber nicht mehr wettgemacht werden kann.

Letztlich kann eine Erniedrigung der Gallensäurenkonzentration im Darm durch eine mangelhafte Kontraktionsbereitschaft der Gallenblase hervorgerufen werden, die in der Erhöhung der PGK im systemischen Pool durch die toxischen Einwirkungen der Gallensäuren auf die glatte Muskulatur ihre Ursache finden könnte (36).

Alle genannten Faktoren können zu relativ niedrigen Gallensäurenkonzentrationen nach Mahlzeiten im Duodenum beitragen. Wesentlich jedoch scheint eine Funktionseinschränkung der Gallenblase zu sein. Eine unterstützende Erklärung finden wir vor allem in der bei chronisch Leberkranken zu beobachtenden verzögerten Entleerung der Gallenblase (41). Eine weitere Unterstützung für die Annahme einer Gallenblasenfunktionsstörung liegt in Untersuchungen intraduodenaler Gallensäurenkonzentrationen nach Cholecystokiningabe (3): Nach intravenöser Gabe

von Cholecystokinin bei Lebercirrhotikern wird beobachtet, daß in 70 % der Fälle ein intraduodener Gallensäurenanstieg ausbleibt.

Daß bei den hier untersuchten Patienten mit Annahme einer Gallenblasenfunktionsstörung eine Resorptionsstörung im Darm vorliegen könnte, die für das Ausbleiben der PGK-Erhöhung verantwortlich wäre, wird durch die Versuchsreihe mit intraduodener Taurocholatgaben widerlegt. Die Gabe intraduodenen Taurocholats führt stets zu einer PGK-Erhöhung, was eine ausreichende Resorption voraussetzt.

V. Zusammenfassung

1. Es wird die Nüchternplasmagallensäurenkonzentration (PGK) und der Einfluß von i. v. Cholecystokinin sowie intraduodenaler Taurocholatgaben auf die PGK bei Lebergesunden und bei chronisch Leberkranken untersucht. Das untersuchte Krankengut umfaßt 24 Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis, 10 Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis und 32 Patienten mit Lebercirrhose verschiedener Ätiologie. 14 Probanden ohne Hinweis auf eine Erkrankung der Leber oder der Verdauungsorgane dienten als Kontrollen.
2. Die Nüchtern-PGK Lebergesunder liegt zwischen $1 \mu\text{Mol/l}$ und $9,8 \mu\text{Mol/l}$.
3. Die Nüchtern-PGK ist bei Patienten mit Lebercirrhose in 80 % der Fälle und bei allen Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis erhöht.
4. Bei Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis ist die Nüchtern-PGK nur in 25 % der untersuchten Fälle über diejenige Lebergesunder erhöht.
5. Bei chronisch Leberkranken korreliert die Nüchtern-PGK mit der Gesamtbilirubinkonzentration.
6. Eine intraduodenale Taurocholatgabe (2 g) erhöht die PGK bei Lebergesunden nicht über den Normalbereich der nüchtern untersuchten PGK. Bei chronisch Leberkranken wird dagegen regelmäßig ein Anstieg der PGK nach intraduodenaler Taurocholatgabe beobachtet.
7. Erst die intraduodenale Gabe hoher Dosen (5 g) an Taurocholat kann beim Lebergesunden eine kurzzeitige Erhöhung der PGK über den oberen Normbereich verursachen.

8. Eine endogene Gallensäurezufuhr durch Gallenblasenkontraktion nach i.v. Cholecystokininapplikation erhöht nicht die Nüchtern-PGK Lebergesunder. Eine Cholecystokinininjektion führt im Gegensatz zur intraduodenalen Taurocholatgabe nur bei einem Teil der Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu einem Anstieg der PGK. Das Ausbleiben eines Anstiegs der PGK nach Cholecystokininreizung bei Patienten mit Lebercirrhose wird als Hinweis für eine gestörte Gallenblasenfunktion gewertet.
9. Die Bestimmung der Nüchtern-PGK erweist sich als empfindlicher Test für das Vorliegen einer Leberschädigung. Da eine enge Korrelation zur Serumbilirubinkonzentration besteht, kann bei dem z. Zt. relativ aufwendigen Bestimmungsverfahren die Messung der Gesamtgallensäuren im Serum nicht für die Routinediagnostik von Lebererkrankungen empfohlen werden.

VI. Schlußfolgerungen

1. Mit der angewandten Methode kann bei ausreichender Genauigkeit die PGK Lebergesunder und Leberkranker bestimmt werden. Eine wesentliche Bedeutung bei der enzymatischen Messung hat die Anwendung eines ausreichend gereinigten Enzyms.
2. Die PGK hat in der Diagnostik von Lebererkrankungen noch keine hervorragende Stellung eingenommen. Alle Aussagen können einfacher und schneller mit der Bilirubinbestimmung gemacht werden.
3. Die Nüchtern-PGK ist bei Patienten mit Lebercirrhose und chronisch aggressiver Hepatitis erhöht. Bei Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis kann die PGK etwas erhöht sein.
4. Bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und ausbleibender PGK-Erhöhung nach intravenöser Cholecystokininapplikation liegt eine gestörte Gallenblasenfunktion vor.

VII. Literaturverzeichnis

- 1 BACK, P.:
Gallensäurenstoffwechsel bei Cholestase
Verhandl. der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (1974)
im Druck
- 2 BJÖRKHEM, J.:
Reaction mechanism in bile acid biosynthesis.
Bile acids in human diseases. II. Bile acid meeting 1972
Herausgb. P. Back und W. Gerok
Schattauer Verlag, 9-16
- 3 BODE, CH., H. GOEBELL, W. KEHL:
Effect of cholecystokinin-pancreozymin on bile salt secretion into
the duodenal juice in patients with livercirrhosis.
Klin. Wschr. 49, 881 (1971)
- 4 BOYD, W.:
Pathology for the physician.
Lea and Febiger 6, 486-487 (1965)
- 5 BRÜHL, W., E. SCHMID, D. ZEPKE:
Quantitative Bestimmung der nach Hydrolyse freigesetzten kon-
jugierten Gallensäuren auf Dünnschichtchromatogrammen mit
Spektrofotofluorometrie.
Z. Gastroenterol. 1, 40 (1972)
- 6 CAREY, J. B. jr.:
The serum dihydroxy-trihydroxy bile acid ratio in liver and
biliary tract disease,
J. Clin. Invest. 35, 695 (1956)
- 7 CAREY, J. B. jr., J. FIGEN, G. J. WATSON:
The bile acids in normal human serum with comparative obser-
vations in patients with jaundice.
J. lab. clin. Med. 46, 802 (1955)

8 DENK, H.:

Biochemical and structural changes in the endoplasmic reticulum of the liver cell after bileduct ligation.

Bile-salt-meeting 1970

Herausgb. P. Back, Freiburg

9 ERB, W., J. SCHREIBER, M. WALCZAK:

Gaschromatographische Untersuchungen der Serumgallensäuren.

Methodik sowie Ergebnisse bei Patienten mit akuter Hepatitis.

Z. Gastroenterol. 10, 349 (1972)

10 ERB, W., J. SCHREIBER, M. WALCZAK:

Untersuchungen der Gallensäuren im Serum von Patienten mit

extrahepatischer Cholestase und mit chron. Lebererkrankungen.

Z. Gastroenterol. 11, 279 (1973)

11 FROSCH, B., H. WAGENER:

Deutsch. med. Wochenschr. 93, 1754 (1968)

12 FROSCH, B., H. WAGENER:

Serum conjugates bile acid levels in various liver diseases.

Bile-salt-meeting 1970

Herausgeb. P. Back, Freiburg

13 GREGG, J. A.:

Urinary excretion of bile acids in patients with obstructive jaundice and hepatocellular disease.

Am. J. Clin. Pathol. 49, Nr. 3 (1968)

14 GREIM, H., H. DENK, F. HUTTERER:

Interactions of synthetic anionic detergents with the microsomal cytochrom P-450 dependent biotransformation system in vitro.

Bile-salt-meeting 1970

Herausgb. P. Back, Freiburg

15 GROSSE-BROCKHOFF, F.:

Pathologische Physiologie, S. 342-343 (1969)

Springer Verlag

- 16 DE GROOTE, J., V. DESMET, P. GEDIGCK, G. KORB, H. POPPER,
H. POULSEN, P.J. SCHEUER, M. SCHMID, H. THALER, E. UEH-
LINGER, W. WEPLER:
Systematik der chronischen Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 93 2101 (1968)
- 17 HOFMANN, A. F.:
Significance of determination of bile acids in man under different
clinical conditions.
Bile-salt-meeting 1970
Herausgb. P. Back, Freiburg
- 18 HOFMANN, A. F.:
Metabolism of the steroid and amino acid moiety of glycine and
taurin conjugated bile acids in man.
Bile acids in human disease. II. Bile acid meeting 1972
Herausgb. P. Back und W. Gerok
Schattauer Verlag, S. 79
- 19 IWATA, T., K. YAMASAKI:
Enzymatic determination and thin-layer chromatography of bile acids
in blood.
J. Biochem. 56, 424 (1964)
- 20 JAVITT, N. B., M. HEISHIN, J. G. FORTNER:
Bile salt synthesis in transplanted human liver.
Gastroenterol. 60, 405 (1971)
- 21 JAVITT, N. B., S. EMERMAN:
Effect of sodium tauroolithocholate on bile flow and bile acid excretion.
J. Clin. Invest. 47, 1002 (1968)
- 22 MIETTINEN, T.:
Bile acid and sterol balance in malabsorption and liver cirrhosis.
Bile-salt-meeting 1970
Herausgb. P. Back, Freiburg

- 23 MURPHY, G. A., A. ROSS, B. BILLING:
Serum bile acids in primary biliary cirrhosis.
GUT, 13, 201 (1972)
- 24 MURPHY, G. M., B. H. BILLING, D. N. BARON:
A fluorimetric and enzymatic method for the estimation of serum
total bile acids.
S. Clin. Pathol. 23, 594 (1970)
- 25 NEALE, G., B. LEWIS, V. WEAVER, D. PANVELIWALLA:
Serum bile acids in liver disease.
GUT. 12, 145 (1971)
- 26 OSBORN, E. C., I.D. P. WOOTTON, L. C. DA SILVA, S. SHERLOCK:
Serum bile acids levels in liver disease.
Lancet II. 1049 (1959)
- 27 PANVELIVALLA, D., B. LEWIS, S.D.P. WOOTTON, S. TABAQCHALI:
Determination of individual bile acids in biological fluids by thin-
layer chromatography and fluorimetry.
Clin. Pathol. 23, 309 (1970)
- 28 RICHTERICH, R.:
Klinische Chemie, Theorie und Praxis. Einführung in die Statistik.
Akademische Verl. Ges. Frankfurt/M. (1965)
- 29 ROOVERS, J., E. EVRORD, H. VANDERHAEGHE:
An improved method for measuring human blood bile acids.
Clin. Chim. Acta. 19, 449 (1968)
- 30 RUDMAN, D., F. E. KENDALL:
Bile acid content of human serum. I. Serum bile acids in patients
with hepatic diseases.
J. Clin. Invest. 36, (1957)
- 31 SANDBERG, D.H., J. SJÖVALL, K. SJÖVALL, D.A. TURNER:
Measurement of human serum bile acids by gas-liquid chromatography.
J. Lip. Research. 6, 182 (1965)

- 32 SCHERSTEN, T.:
Bile acid conjugation in obstructive jaundice and infectious hepatitis.
Bile-salt-meeting 1970
Herausgb. P. Back, Freiburg
- 33 SCHNEIDER, M.:
Einführung in die Physiologie des Menschen.
Springer Verlag 1966, 15, S. 304
- 34 SCHERSTEN, T.:
The synthesis of cholic acid conjugates in human liver.
Acta Chir. Scan. Suppl. 373 (1967)
- 35 SJÖVALL, J.:
Bile acids in man under normal and pathological conditions.
Clin. Chim. Acta 5, 33 (1960)
- 36 SPARROW, M. P., W. J. SIMMONDS:
The effect of bile salts on contractility and calcium depletion of
polarized and depolarized smooth muscle.
J. Pharmacol. exper. therapeutics. 150, 208 (1965)
- 37 STIEHL, A.:
Bile salt sulfates in intra- and extrahepatic cholestasis.
Bile acids in human disease. II. Bile acid Meeting 1972
Herausgb. P. Back und W. Gerok
Schattauer Verlag, S. 73
- 38 THEODOR, E., N. SPRITZ, M. H. SLEISINGER:
Metabolism of intravenously injected isotopic cholic acid in viral
hepatitis.
Gastroenterol. 55, 183 (1958)
- 39 VLAHCEVIC, Z. R., I. BUHAC, J. T. FARRAR, C. C. BELL,
L. SWELL:
Bile acid metabolism in patients with cirrhosis. I. Kinetic aspects of
cholic acid metabolism.
Gastroenterol. 60, 491 (1971)

- 40 VLAHCEVIC, Z. R., J. R. MILLER, J. T. FARRAR, L. SWELL:
Kinetics and pool size of primary bile acids in man.
Gastroenterol. 61, 85 (1971)
- 41 WANNAGAT, L., G. HERMANN:
Metabolitmuster der Punktatgalle bei Leberkranken.
Die akute Hepatitis
Herausgb. L. Wannagat, Thieme Verlag, Stuttgart, 344 (1971)
- 42 WHELAN, G., B. COMBES:
Depression of biliary excretion of infused bilirubin in rats and
guinea pigs by bile.
Am. J. Physiol. 220, 683 (1971)
- 43 WORMSLEY, K. G.:
Stimulation of pancreatic secretion by intraduodenal infusion of bile
salts.
Lancet. Sept. 19, 586 (1970)

DANKSAGUNG

Für die Anregung und literarische
Unterstützung zu dieser Arbeit danke
ich Herrn Professor Dr. Ch. Bode,
für die Arbeitsmöglichkeit in der
Medizinischen Universitätsklinik
Herrn Professor Dr. G.-A. Martini

LEBENS LAUF

Als Sohn des apl. Professors Dr.med. Gerhard Franz und seiner Ehefrau Ruth, geb. Lucks, wurde ich, Burkhard Franz, am 14. April 1942 in Hamburg geboren.

Von Ostern 1949 bis Mai 1952 besuchte ich die Volksschule in Hamburg, von Oktober 1952 bis Oktober 1954 eine Jesuitenschule in Maracaibo (Venezuela) und bis 1960 ein Gymnasium in Davos (Schweiz). Aufgrund meiner ausländischen Schulausbildung legte ich im Frühjahr 1965 das Fremdenabitur am Gymnasium in Buxtehude ab. Im Frühjahr 1965 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg das Studium der Geologie. Im folgenden Semester wechselte ich über zum Studium der Medizin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1970. Im Sommer 1971 begann ich mit der Doktorarbeit unter Anleitung von Prof. Dr.med. Bode in der Medizinischen Klinik der Universität Marburg. Über die Ergebnisse dieser Arbeit durfte ich in Form eines Vortrages auf der 27. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten im Oktober 1972 berichten. Die ärztliche Prüfung bestand ich im Juli 1973. Zur Zeit bin ich Assistent am Pathologischen Institut der Universität Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten in Marburg

Bode, Bommer, Braasch, Brück, Buchholz, Dimroth, Dölle,
Engelhardt, Exner, Friederich, Ganz, Geus, Golenhofen,
Gunzert, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Hess, Heuser,
Hirth, Hildebrand, Hort, Hupe, Ihm, Jacob, Jacobshagen,
Kamke, Karlson, Keil, Klaus, Koch, Kockel, Koranski,
Korb, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Mattes, Neswetha,
Nultsch, Petry, Pots, Reim, Rodeck, Rohen, Schleyer,
Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Straub,
Uhlarik, Vakilzadeh, Vogt, Walcher, Wendt, Witzel,
Zilliken.

